

Energy metabolism, fat mass regulation and predisposition to obesity

Citation for published version (APA):

Joosen, A. M. C. P. (2005). *Energy metabolism, fat mass regulation and predisposition to obesity*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20051214aj>

Document status and date:

Published: 01/01/2005

DOI:

[10.26481/dis.20051214aj](https://doi.org/10.26481/dis.20051214aj)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

In many countries, the prevalence of obesity has increased over the past decades showing an increased disability to maintain a balance between energy intake and energy expenditure. The increasing prevalence of obesity coincides with changing dietary habits and lifestyles, which might indicate a causal link. However, within the same obesigenic environment there are persons that maintain a stable body weight seemingly without any effort. They seem to regulate their energy balance unconsciously, suggesting that the susceptibility to become obese is at least in part genetically determined.

There are still many questions regarding the determinants of weight gain, not only in obese persons but in a normal weight population as well. The ability to convert excess energy into heat or to store the excess in the body may be involved in the efficiency of weight gain and hence a predisposition to obesity. As the main energy storing tissue, the adipose tissue and thus adipocyte functioning is likely to be an important factor in the ability to gain weight as well. The aim of the research presented in this thesis was to identify factors that regulate energy metabolism and fat mass as determinants of weight gain.

Energy expenditure consists of the basal metabolic rate (BMR), diet-induced thermogenesis (DIT) and activity-induced energy expenditure (AEE). The BMR is mainly a function of body mass, in particular fat-free mass (FFM). During weight gain, the BMR will increase in proportion to the change in FFM. When more energy is ingested, the DIT will increase due to the extra amount of food to be digested and absorbed. In addition, the DIT is influenced by the composition of the diet, and thereby seems to affect the energy cost of weight gain during overfeeding.

A positive energy balance, caused by an increased energy intake, a decreased energy expenditure or both, results in energy storage and thus weight gain. Subjects were overfed with a low-protein diet to investigate whether humans can adapt their heat production and thus their energy expenditure to an increased energy intake, thereby reducing the efficiency of weight gain. Excess energy is mainly stored in the adipose tissue. Therefore the influence of overfeeding on adipose gene expression was determined. Subsequently, the influence of adipose gene expression on energy balance regulation and fat mass gain was investigated. Subjects continuously stayed in a respiration chamber with ad libitum food intake for measurement of substrate oxidation and energy expenditure. With respect to energy metabolism, AEE is the most variable component of daily energy expenditure and a reduced physical activity (PA) results in a decrease in energy expenditure leading to a positive energy balance when the energy intake is not

adjusted. The relative contribution of genetic and environmental factors to the (co)variation in AEE and PA was investigated in twins.

Results showed that even in a normal weight population there were large differences in the metabolic efficiency of weight gain during overfeeding. However, there was no relation with changes in BMR and PA. The fat mass increased during overfeeding due to energy storage. In adults, an increase in fat mass depends on the differentiation of preadipocytes into mature adipocytes, and on the accumulation of triacylglycerol in adipocytes, resulting in an increased cell volume. The peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) is a key mediator of both processes. Indeed, treatment with PPAR γ ligands is associated with weight gain. As weight gain only occurs in the presence of a positive energy balance, there might be an interaction between PPAR γ activity and energy balance regulation. During overfeeding, fat mass gain was associated with the induction of PPAR γ activity. Stimulation of the PPAR γ activity with the PPAR γ ligand rosiglitazone resulted in a shift in substrate usage, i.e. a decrease in fat oxidation, without changes in energy expenditure. Though this effect of rosiglitazone was more pronounced in persons with a higher BMI, or a higher fat mass, it did not seem directly related to the PPAR γ activity in the adipose tissue.

The study of twins showed that the majority of the variation in PA and AEE in daily life could be explained by genetic factors.

In conclusion, there was no evidence for the existence of adaptive thermogenesis as a mechanism to resist weight gain during overfeeding. At the energy expenditure side of the energy balance equation, genetic factors are likely to play an important role, i.e. in PA and AEE, which might be reflected in body weight and body composition. The potential to gain fat seems a function of the capacity to optimize the conditions for fat mass gain, which might involve the ability to change PPAR γ activity. In non-obese persons, the availability of PPAR γ ligand does not seem to be rate limiting for PPAR γ activity. However, stimulation of the PPAR γ activity with a PPAR γ ligand does facilitate the development of a positive fat balance.

Samenvatting

In veel landen is de prevalentie van obesitas de laatste decennia sterk toegenomen. Dit laat zien dat er toegenomen problemen zijn om een balans tussen de energie inname en het energiegebruik te behouden. De stijgende prevalentie van obesitas gaat samen met veranderingen in eet- en leefgewoonten, wat mogelijk wijst op een oorzakelijk verband. Toch zijn er, in dezelfde obesitas-bevorderende omgeving, mensen die schijnbaar zonder moeite een stabiel lichaamsgewicht behouden. Zij lijken hun energiebalans onbewust te reguleren, wat er op wijst dat de neiging om obesitas te ontwikkelen tenminste voor een deel genetisch bepaald is.

Er zijn nog altijd veel vragen wat betreft de factoren die van invloed zijn op gewichtstoename, niet alleen bij obese personen, maar ook in een populatie met een normaal lichaamsgewicht. De mogelijkheid om een overmaat aan energie om te zetten in warmte danwel op te slaan in het lichaam speelt mogelijk een rol bij de efficiëntie van gewichtstoename en daarmee een aanleg om obesitas te ontwikkelen. Als primair weefsel voor energieopslag, is het vetweefsel en dus het functioneren van vetcellen waarschijnlijk een belangrijke factor voor de mogelijkheid om in gewicht toe te nemen. Het onderzoek beschreven in dit proefschrift had tot doel om determinanten van gewichtstoename, dus factoren die het energiemetabolisme en de vetmassa reguleren, op te sporen.

Het energiegebruik bestaat uit het basaal metabolisme (BMR), de energiekosten voor het verteren en absorberen van voedsel (DIT) en het energiegebruik als gevolg van lichamelijke activiteit (AEE). De BMR is sterk gerelateerd aan het lichaamsgewicht, met name aan de vetvrije massa. Tijdens gewichtstoename stijgt de BMR evenredig met de vetvrije massa. Wanneer de energie inname toeneemt, stijgt de DIT vanwege de grotere hoeveelheid voedsel die verteerd en geabsorbeerd moet worden. Daarnaast wordt de DIT beïnvloed door de samenstelling van de voeding, wat effect lijkt te hebben op de energiekosten van gewichtstoename tijdens overvoeding.

Een positieve energiebalans, veroorzaakt door een verhoogde energie inname, een verlaagd energiegebruik of beide, resulteert in energie opslag en dus gewichtstoename. Proefpersonen werden overvoed met een laag eiwit dieet om te onderzoeken of mensen hun warmteproductie en dus hun energiegebruik kunnen aanpassen aan een verhoogde energie inname en daarmee de efficiëntie van gewichtstoename kunnen verlagen. Een overmaat aan energie wordt hoofdzakelijk opgeslagen in het vetweefsel. Daarom werd het effect van overvoeding op de genexpressie in het vetweefsel onderzocht. Vervolgens werd ook de invloed van de genexpressie in het vetweefsel op de regulatie van de

energiebalans en de vetmassa bepaald. Proefpersonen verbleven gedurende het onderzoek in een respiratiekamer waar ze ad libitum konden eten, en substraatgebruik en energiegebruik continu gemeten werden. De meest variabele component van het dagelijks energiegebruik is de AEE. Een verlaagde lichamelijke activiteit (PA) resulteert in een verlaagd energiegebruik en een positieve energiebalans wanneer de energie inname niet aangepast wordt. De relatieve bijdrage van genetische en omgevingsfactoren aan de (co)variatie in AEE en PA werd bepaald in een onderzoek met tweelingen.

De resultaten van overvoeding lieten zien dat er zelfs binnen een groep personen met een normaal lichaamsgewicht grote verschillen zijn in de metabole efficiëntie van gewichtstoename. Deze waren echter niet gerelateerd aan veranderingen in BMR en PA. De vetmassa nam toe gedurende overvoeding als gevolg van de opslag van energie. Bij volwassenen hangt een toename van de vetmassa af van de differentiatie van voorloper vetcellen in rijpe vetcellen en van de ophoping van triacylglycerol in de vetcellen, wat zorgt voor een stijging van het volume van de vetcellen. Voor beide processen is de peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) noodzakelijk. Behandeling met PPAR γ liganden gaat inderdaad gepaard met gewichtstoename. Omdat een positieve energiebalans noodzakelijk is voor een toename in gewicht, zou er een interactie kunnen zijn tussen de PPAR γ activiteit en de regulatie van de energiebalans. De toename in vetmassa gedurende overvoeding was gerelateerd aan de mate waarin de PPAR γ activiteit toenam. Stimulatie van de PPAR γ activiteit met de PPAR γ ligand rosiglitazon zorgde voor een verschuiving van het substraatgebruik, dat wil zeggen een verlaging van de vetoxidatie, zonder verandering in het energiegebruik. Dit effect van rosiglitazon leek niet direct gerelateerd aan de PPAR γ activiteit in het vetweefsel, hoewel het wel meer uitgesproken was bij personen met een hogere BMI, ofwel een hogere vetmassa.

Het tweelingonderzoek liet zien dat het grootste deel van de variatie in PA en AEE in het dagelijks leven verklaard kon worden door genetische factoren.

Samenvattend leverden de beschreven onderzoeken geen bewijs voor het bestaan van adaptieve thermogenese als een mechanisme om gewichtstoename tijdens overvoeding tegen te gaan. Aan de energiegebruik kant van de energiebalans vergelijking, namelijk wat betreft de PA en AEE, spelen genetische factoren waarschijnlijk een belangrijke rol. Dit wordt mogelijk weerspiegeld in het lichaamsgewicht en de lichaamssamenstelling. De toename in vetmassa tijdens overvoeding lijkt een functie van de capaciteit om de condities die hiervoor nodig zijn te optimaliseren, zoals de mogelijkheid om de PPAR γ activiteit te veranderen. Bij niet-obese personen lijkt de beschikbaarheid van een ligand voor PPAR γ niet de beperkende factor voor de PPAR γ activiteit. Aan de andere kant verhoogt stimulatie van de PPAR γ activiteit het risico op een positieve vetbalans.